Ueber Kondensationsprodukte von Oxymethylenbernsteinsäurediaethyl-Ester mit Harnstoff, sowie Versuche zur Synthese mit Phenyl-Hydroxylamin.

(Synthese von Homologen der Uracilcarbonsäure.)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt der

mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung
der philosophischen Fakultät

der

Universität Basel

von

L. BRODMANN

aus ETTINGEN.

ÉDITIONS „ALSATIA" SAINT-LOUIS - 1932

Ueber Kondensationsprodukte von Oxymethylenbernsteinsäurediaethyl-Ester mit Harnstoff, sowie Versuche zur Synthese mit Phenyl-Hydroxylamin.

(Synthese von Homologen der Uracilcarbonsäure.)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt der

mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung
der philosophischen Fakultät

der

Universität Basel

von

L. BRODMANN

aus ETTINGEN.

ÉDITIONS „ALSATIA" SAINT-LOUIS - 1932

Genehmigt von der mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung der philosophischen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. H. Rupe und Fr. Fichter.

Basel, den 7. März 1929.

Prof. Dr. G. Senn,
Dekan.

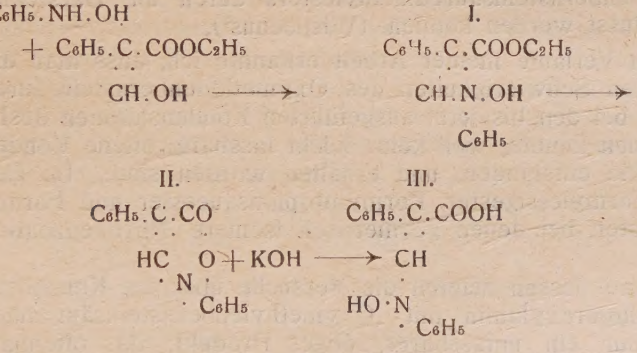
R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINER LIEBEN SCHWESTER
FRÄULEIN IDA BRODMANN, LEHRERIN
GEWIDMET.

EINLEITUNG.

Die Ergebnisse, welche Wislicenus[1]) bei der Umsetzung von Oxymethylenphenylessigsäureaethylester mit Phenylhydrazin, sowie wie J. Grünholz[2]) in seiner Kondensation von Oxymethylen-Phenyl-Essigsäureaethylester mit Phenylhydroxylamin erhielten, machten es wünschenswert, zunächst auch das Verhalten von Oxymethylenbernsteinsäurediaethylester mit Pheniylhydroxylamin zu untersuchen.

Es gelang Grünholz, seine Reaktion folgendermassen festzulegen:

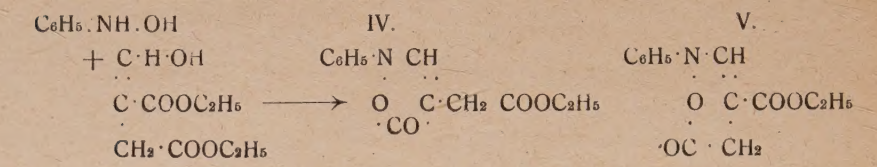


Grünholz unterschied dabei die nicht fassbare cis-Form I, die nach der Bildung sogleich unter Alkoholabspaltung in den Diphenylisoxazolonring II übergeht, welche unter Einwirkung von Alkali die stabile trans-β-Phenylhydroxylaminmethylenphenylessigsäure III. bildet. Dagegen ist es ihm nicht gelungen, die trans-Form III. zur labilen cis-Form I. direkt umzulagern.

Nach den Erfahrungen von Grünholz muss angenommen werden, dass Kondensation von Phenylhydroxylamin mit Oxy-

[1]) Ber. 20, 2930 (1887).
[2]) Rupe und J. Grünholz, Helv. 6, 102 (1923).

methylenbernsteinsäure-diaethylester unter Abspaltung von Wasser und Alkohol folgenderweise verläuft:



Gestützt auf die Beobachtungen von Grünholz, und vór allem nach den Arbeiten von Wislicenus, Böklen und Reuthe[1]) zu schliessen, entsteht hierbei ein Gemisch von zwei offenbar schwer zu unterscheidenden Ringestern IV. und V. Dazu gesellt sich noch der Umstand, dass über die Konstitution des Oxymethylenbernsteinsäureaethylesters in räumlicher Beziehung noch keine Klarheit besteht. Wislicenus und seine Mitarbeiter konnten bei ihrer Reaktion von Phenylhydroxylamin mit Oxymethylenbernsteinsäurediaethylester nicht sicher festhalten, ob hierbei ein fünfgliedriger Pyrazolonring, oder ein sechsgliedriger Pyridazinonring, oder beide als Gemisch sich bilden, weil auch dort gleichzeitig zwei Abspaltungsmöglichkeiten des Alkohols, einerseits mit der cis-Form, anderseits mit der trans-Form, in Frage kommen. Verhältnisse, deren Ueberblick noch erschwert wird durch den Umstand, dass die Mengenverhältnisse der beiden cis-trans-Formen des Oxymethylenbernsteinsäurediaethylesters durch die Darstellungsweise beeinflusst werden können. (Wislicenus[2]).

Im Verlaufe meiner Arbeit erkannte ich, dass man diesen besonderen Schwierigkeiten des Oxymethylenbernsteinsäurediaethylesters bei den bis jetzt ausgeführten Kondensationen deshalb nicht begegnen konnte, weil keine leicht fassbare, offene Kondensationsprodukte entstanden, und erhalten worden sind. Im Gegensatze zum Formylessigester, Formylpropionsäueester und Formylphenylessigester, bei denen geometrisch isomere Nitrobenzoate bekannt sind.

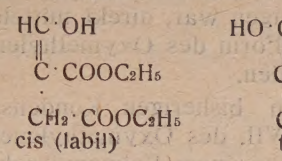
Statt dessen zeigten die Versuche über die Kondensation von Phenylhydroxylamin mit Oxymethylenbernsteinsäurediaethylester auch nur ein unfassbares, öliges Produkt, das offenbar zufolge Ringbildung näher zu untersuchen und zu trennen, mir nicht gelungen ist. Darum ging ich in der Folge zur Kondensation von Oxymethylenbernsteinsäurediaethylester mit Harnstoff über.

Der Gedanke, der dieser Arbeit noch zu Grunde liegt, war der Folgende: Es sollte auch möglich sein, aus dem zunächst entstehenden Uramidomethylenbernsteinsäureestern durch Ringschluss zu Verbindungen zu gelangen, welche den Uracilderivaten von

[1]) Ann. 363, 342 (1908).
[2]) Ann. 291, 147 (1896); Ann. 312, 40 (1900).

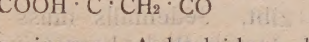
Behrend und Rose[1]), d. h. wertvollen Aufbauprodukten der Harnsäure nahe stehen. Auch versprach diese Arbeit um so mehr Erfolg, da wie dies schon Wislicenus[2]) vermutete, der Oxymethylenbernsteinsäurediaethylester analog der Chloritakonsäure ($C_5H_5O_4Cl$), einem Derivate der Oxymethylenbernsteinsäure, folgende beiden stereoisomeren Formen haben könnte:

VI. VII.



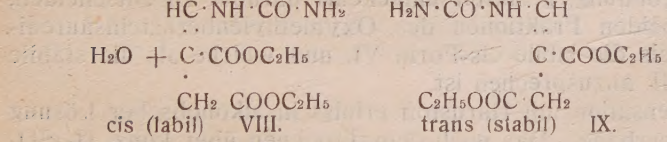
cis (labil) trans (stabil)

Nach Wislicenus Annahme zu schliessen, muss vor allem bei hoher Temperatur die labile cis-Form VI vorliegen. Er vermutete dies, weil es ihm nicht gelungen war, aus dem Oxymethylenbernsteinsäurediaethylester durch Erhitzen dessen Lakton, die Akonsäure



darzustellen, analog den innern Anhydriden der γ-Oxysäuren. Klarheit in diese Verhältnisse zu bringen blieb auf diese Weise versagt. Während es anderseits Swarts[3]) gelungen sein soll, auf diesem Wege die Akonsäure darzustellen, und umgekehrt aus dieser den Oxymethylenbernsteinsäureester. Letzteres gelang auch Wislicenus[4]), und würde Form VII. voraussetzen.

Entsprechend den beiden möglichen Formen des Oxymethylenbernsteinsäurediaethylesters VI. und VII. müssen nun bei der Kondensation mit Harnstoff cis- und trans-β-Uramidomethylenbernsteinsäurediaethylester entstehen:



cis (labil) VIII. trans (stabil) IX.

Wie vorausgesehen, liegt hier ein in alkoholischer Auflösung erhaltenes Produkt vor, das im Gegensatz zu den bisherigen Erfahrungen der Ringbildung nicht so leicht zugänglich für den trans-β-Uramido-Methylenbernsteinsäurediaethylester IX. sogar unmög-

[1]) Ann. 229, 1 (1885).
[2]) Wislicenus, Böklen und Reuthe, Ann. 363, 340 (1908).
[3]) Jahresbericht, 584 (1873); Bul. acad. royale belgique (2) 33, 46 (1872).
[4]) Wis. Ann. 363, 344 (1908).

lich ist. Denn nach der Voraussetzung, muss die cis-trans-Isomerie räumlich durch die Doppelbindung der Methylengruppe fixiert sein, sodass hier nur ein Siebenring in Frage käme.

Mit Hilfe dieser Eigenschaft musste es möglich sein, darüber zu entscheiden, welcher der beiden Uramidomethylenbernsteinsäureaethylester die cis- und welcher die trans-Form darstellt ?

Die Untersuchung hierüber wurde erleichtert, d. h. überhaupt erst möglich, als es mir gelungen war, direkt mittels Vakuumdestillation die cis- und die trans-Form des Oxymethylenbernsteinsäurediaethylesters, zu unterscheiden.

Vermutlich lag bei den bisherigen Kondensationsversuchen vorwiegend die trans-Form VII. des Oxymethylenesters der Bernsteinsäure vor. Diese wird bei einem Vakuumdrucke von 12 Millimeter, bei ca. 125—137°, als Hauptmasse erhalten, während die cis-Form VI. des Oxymethylenbernsteinsäureesters bei ca. 137—140° überdestilliert, und nur $^1/_6$ der Ausbeute an Ester bildet. Letztere wurde vermutlich von Wislicenus[1]) übersehen, weil sie qualitativ nur schwer fassbar ist, und die trans-Form VII. die charakteristische Ferri-Chloridreaktion (violette Färbung) der Oxymethylen-Gruppe gibt. Jedenfalls muss seine Meinung über die Umlagerung des Oxymethylenbernsteinsäureesters bei höherer Temperatur dahin erweitert werden, dass es sich hier ebenso um Polymerisation, oder dann um die Umlagerung der Enolform (=C=CH.OH in die Aldoform (+CH.CHO) handeln kann.

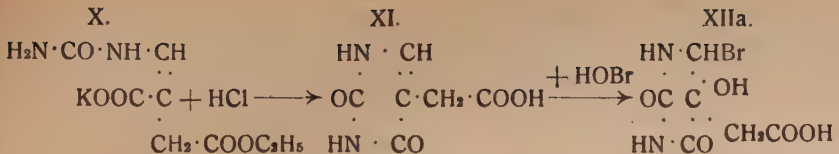
Zu diesem Zwecke scheinen schon niedere Temperaturen zu genügen. Lässt man den rohen Oxymethylenester der Bernsteinsäure ca. eine Stunde im Vakuum in einem Oelbad von 120° stehen, so wird die klare Masse nach dem Erkalten nahezu fest und gibt vor allem die Ferrichloridreaktion nicht mehr.

Das vorausgedeutete verschiedene Verhalten der beiden β-Uramidomethylenbernsteinsäurediaethylester VIII. und IX. gegenüber der Ringbildung, gestattet umgekehrt darüber zu entscheiden, welche der beiden Fraktionen des Oxymethylenbernsteinsäurediaethylesters, als die labile cis-Form VI. und welche als die stabile trans-Form VII. anzusprechen ist.

Die Kondensation mit Harnstoff erfolgt in alkoholischer Lösung auf dem Wasserbade. Das nach dem Trocknen über konz. H_2SO_4 erhaltene Produkt des rohen cis-β-Uramidomethylenbernsteinsäurediaetylesters VIII. wurde mit festem Alkali verseift.

Dabei zeigte sich die freie Estersäure des cis-β-Uramidomethylenbernsteinsäuremonoaethylesters X. nur in Form ihrer Salze beständig. Setzt man sie aus diesen in Freiheit, so gehen sie sogleich unter Wasserabspaltung in den Ring, die Uracilessigsäure XI über. Diese ist ein homologes der Uracilkarbonsäure $C_5H_4O_4N_2$.

[1]) Ann. 363, 348 (1908).

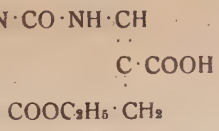


Ueber die theoretische Auffassung dieser Reaktionen vergleiche die Arbeit über Synthese mit Harnstoff mit Acetessigester nach Behrend und Rose[1]). Sie erwähnen über eine ev. auch bei ihrer Arbeit vorliegende cis-trans-Isomerie der offenen Uramidesterform nichts.

Das Silbersalz der Uracilessigsäure XI. lässt sich gut darstellen. Dass der Körper noch eine Doppelbindung besitzt, lässt sich leicht nach der Methode von Behrend und Rose[1]) durch Anlagerung der Elemente der unterbromigen Säure erkennen. Dabei entsteht Hydroxybromuracilessigsäure XIIa. Unter Abspaltung von einem Molekül Wasser geht diese Verbindung von selbst in die Bromuracilessigsäure über, analog den Beobachtungen von Beobachtungen von Behrend und Rose.

Der trans-β-Uramidomethylenbernsteinsäurediaethylester XI. wird auf dieselbe Weise dargestellt wie die cis-Form VIII.

XIII.



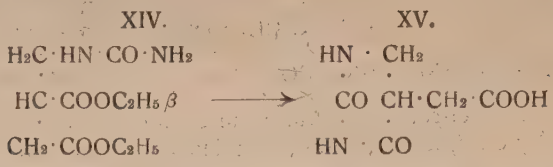
Im Gegensatz zur cis-Form VIII. lässt sich aus der trans-Form durch vorsichtiges Verseifen mit Alkali, die zugehörige freie trans-Ester-Säure VIII. aus deren Salz erhalten. Gemäss ihrer Konfiguration widersetzt sie sich allen Versuchen, sie umzulagern oder in einen Ring zu verwandeln. Lagert man dagegen unterbromige Säure oder Wasserstoff an ihre Doppelbindung, so kann die trans-Form durch Aufsprengung zur freien Rotation in die cis-Form übergehen.

Im ersten Falle entsteht sogleich unter Bildung der Laktambindung durch Abspalten von Wasser der Aethylester der Hydroxybromuracilessigsäure XII. In dieser Verbindung findet keine weitere sekundäre Wasserabspaltung statt, wie bei der freien Säure.

Wird aber IX (S. 7) katalytisch hydriert, so wird ein Derivat der Itamalsäure (Wislicenus[1]) und zwar ein β-Uramidomethylbernsteinsäureester gebildet XIV. In der Tatsache, dass nun bei der

[1]) Ann. 229, 1 (1885).
[1]) Ann. 363, 359 (1908).

Verseifung mit Salzsäure eine ringförmige Substanz, die Dihydrururacilessigsäure XV. entsteht,



liegt der beste Beweis für die Richtigkeit unserer Auffassung über die beim Oxymethylenbernsteinsäurediaethylester vorliegende cis-trans-Isomerie.

Ebenso steht fest, dass die zur Uramidogruppe β ständige Carbäthoxylgruppe es ist, die zunächst verseift wird und die Laktambindung allein eingehen kann. Darum zeigt sich auch die Möglichkeit, aus der trans-Estersäure den Ester einer ganz neuen Verbindung rein darzustellen (XII).

Weiter zeigen die beiden offenen cis-trans-β-Uramidomethylenbernsteinsäurediaethylester VIII und IX (S. 7) in Bezug auf ihre Abbauprodukte ein verschiedenes Verhalten. Die cis-Form regeneriert zunächst unter Abspaltung von Harnstoff den Oxymethylenbernsteinsäureester, festgestellt durch die charakteristische Ferrichlorid-Reaktion (violette Färbung). (Hierzu genügt blosses Erwärmen in wässeriger Lösung bei Gegenwart von wenig Ferrichlorid).

Die trans-Form IX. zeigt diese Reaktion nicht. Sie spaltet schon beim Kochen mit Barytwasser Kohlensäure ab, analog den Erfahrungen, die R. Wittmer[1]) und vor allem J. Grünholz[2]) beim Erhitzen von trans-β-Phenylhydroxylaminmethylenphenyl-Essigsäure III machten. Wahrscheinlich entspricht dieses Verhalten der beiden cis-trans-Formen der Säure und Aldehydspaltung des Oxymethylenbernsteinsäurediaethylesters, welche von Wislicenus[3]) beobachtet wurde.

Die Bildungsweise und die Eigenschaften der beiden cis-trans-Formen des β-Uramidomethylenbernsteinsäurediaethylesters erklären sich nur durch die Annahme, dass hier keine Struktur, sondern Stereoisomerie vorliegen muss, und diese auch für die Derivate des Oxymethylenbernsteinsäurediaethylesters gilt.

Als Labile wären die cis-Formen, als Stabile die trans-Formen zu betrachten, sodass bei irgendwelchen Kondensationen mit Oxymethylenbernsteinsäurediaethylester vorwiegend die Produkte der trans-Formen erhalten werden müssen.

[1]) Rupe und R. Wittwer, Helv. 5, 206 (1922).
[2]) Rupe und J. Grünholz, Helv. 6, 102 (1923).
[3]) Ann. 363, 342 und 353 (1908).

So dürfte bei der anfänglich versuchten Kondensation mit Phenylhydroxylamin hauptsächlich der Isoxidazolonring V. und nur wenig des Isoxazolonringes IV. entstanden sein. Dasselbe muss angenommen werden für die Kondensation mit Phenylhydrazin[1]).

[1]) Wislicenus, Böklen und Reuthe, Ann. 363, 340 (1908).

EXPERIMENTELLER TEIL.

1. Darstellung von cis-trans-β-oxymethylenbernsteinsäurediaethyl-Ester (Formel VI und VII).

Arbeitete ich nach dem Verfahren von Wislicenus[1]), so beobachtete ich zunächst, dass bei der Darstellung von grösseren Mengen blosses Kühlen mit Kühlwasser ohne Eis nicht genügt. Rühren mittels Rührwerk ist dabei ebenfalls zu empfehlen, da die Reaktion sehr stürmisch und gefährlich verlaufen kann (bei ca. 10° der Kühllösung).

Zur Reindarstellung des Oxymethylenesters wählte ich ebenfalls den Weg über das Kupfersalz, Wislicenus[2]). Fällte dagegen das Natriumsalz des Oxymethylenesters in wässeriger Lösung mit einem Ueberschuss von gelöstem Kupfersulfat. Dabei fällt das Kupfersalz des Oxymethylenesters als nahezu unlöslich aus. Die Ausbeute an Kupfersalz beträgt hierbei 60 bis 64% der Theorie.

Das Salz wird in Aether suspendiert und mit verdünnter Schwefelsäure, noch besser mit verdünnter Salzsäure der Ester in Freiheit gesetzt, und vom Aether, der den Ester völlig aufgenommen, getrennt. Auf diese Weise wird ein Produkt erhalten, das für Kondensationen rein genug wäre, es wird aber trotzdem der Vakuumdestillation unterworfen.

Um auch die Reinheit des Präparates zu prüfen, werden 20 gr Oxymethylenbernsteinsäurediaethylester in 60% Alkohol gelöst und mit Wasserstoff bei Gegenwart von 20 gr Nickelkatalysator hydriert. Dabei wird die theoretisch berechnete Menge von 2 At. Wasserstoff, 2220 resp. 2230 cm³ in 30 Minuten rasch aufgenommen. Dabei ist der Itamalsäureester

$$HO \cdot CH_2 \cdot CH \begin{matrix} \diagup COOC_2H_5 \\ \diagdown CH_2 \cdot COOC_2H_5 \end{matrix}$$

[1]) Wislicenus, Böklen und Reuthe, Ann. 363, 347 (1908).
[2]) Wis. Ann. 363, 349 (1908).
[3]) Wis. Ann. 363, 359 (1908).

entstanden, der von Wislicenus[3]) schon auf anderem Wege erhalten worden ist. Derselbe destilliert im Vakuum bei 12 mm Druck von 156—158°.

Wie die Kondensationen mit Harnstoff zeigen, enthält das Oxymethylenbernsteinsäureestergemisch vorwiegend die trans-Form VII, die sich mittelst der Vakuumdestillation bei einem Vakuum von 12 mm roh von der cis-Form VI. trennen lässt. Die trans-Form geht dabei von 125—136° über, während der zuletzt destillierende Teil unter denselben Druckverhältnissen bei 137—140° übergeht, und als cis-Form aufzufassen ist, ca. $^1/_6$ der Ausbeute an Oxymethylenester darstellend. (Formel VI).

Die grösste Ausbeute an cis-Form VI. wurde erhalten, indem ich die Vakuumdestillation erst vornahm, nachdem das rohe Estergemisch etwa 3 Wochen gestanden hatte (ca. $^1/_5$ der ganzen Ausbeute).

Beide Formen stellen klare, ölige Produkte dar, die nur ganz schwache Fluoreszenz zeigen; dabei ist die cis-Form etwas dickflüssiger als die trans-Form. Beide geben die charakteristische Ferrichloridreaktion der Oxymethylengruppe.

2. Darstellung von cis-β-Uramidomethylenbernsteinsäureaethylester, aus Harnstoff und der cis-Form des Oxymethylenbernsteinsäureaethylesters (Formel VIII).

10 gr der öligen cis-Form des Oxymethylenbernsteinsäureesters werden mit 4 gr Harnstoff, einem kleinen Ueberschuss, auf dem Wasserbad mit 30 cm³ Alkohol (96%ig) mehrere Stunden erwärmt, bis keine Ferrichlorid-Reaktion mehr nachweisbar ist. Dann wird der Alkohol im Vakuum über konz. Schwefelsäure entfernt, was bei diesen Mengenverhältnissen ca. drei Tage beansprucht. Das so erhaltene Produkt ist äusserst zähflüssig und schwach gelblich gefärbt.

Harnstoff kann mit der cis-Form des Oxymethylenbernsteinsäurediaethylester auch durch direktes Zusammenschmelzen vereinigt werden indem man kurz erwärmt bei 140°. Hierbei kann das Entweichen von Wasser und von wenig Alkohol beobachtet werden. Die Ausbeuten sind aber wesentlich geringer gegenüber der Kondensation in Alkohol, und das Präparat verharzt unter Dunkelfärbung.

Da die cis-Form des Harnstoffderivates offenbar sehr grosse Neigung besitzt, sich in gelöster Form umzulagern in die stabile trans-Form, so hält es schwer, aus dem Reaktionsprodukte diese Form so darzustellen, dass ihre physikalischen Eigenschaften genau bestimmt werden können. Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol, Benzol, Aether, Chloroform und Wasser ergeben ein feines kristallines Produkt, dessen Schmelzpunkt variert zwischen 30 und 144°.

Der letztere ist der der reinen trans-Form. Weil aus diesem Grunde wahrscheinlich ein Misch-Schmelzpunkt vorliegt, so erscheint es nicht ausgeschlossen, dass die cis-Form bei gewöhnlicher Temperatur ölige Konsistenz besitzt. Jedenfalls lässt sich die cis-Form sicher nur durch ihre Ueberführbarkeit in die Uracilessigsäure feststellen, was mit der sie begleitenden trans-Form nicht gelingt.

Eine Anzahl Stickstoffbestimmungen ergaben Werte, die zwischen 11,25 und 11,35% lagen, während die Berechnung 11,47% verlangen würde. Lässt man ein wenig von dem öligen Produkt auf einem Uhrglase bei Gegenwart von Wasser und einem Tropfen $FeCl_3$Lösung stehen, so zeigt sich nach ca. 24 Stunden die für die Oxymethylengruppe charakteristische Violettfärbung. Das ungetrennte Gemisch ist in Säuren und Alkalien unlöslich, dagegen wenig in Wasser, Aether und Benzin; sehr leicht in Benzol, Alkohol, und etwas weniger in Chloroform.

3. **Darstellung von Uracilessigsäure aus cis β-Uramidomethylenbernsteinsäurediaethylester durch Verseifen mit Alkali** (Formel XI).

Das gelbliche, zähe Produkt des vorhergehenden Präparates wird vorsichtig mit fein gepulvertem Kali und einigen Tropfen Wasser zerrieben. Unter schwacher Erwärmung, bildet sich langsam eine intensiv rot gefärbte Lösung. Nun wird abgekühlt und rasch mit konz. HCl übersäuert. Sogleich entsteht ein Niederschlag in Form eines gelblich weissen Pulvers. Zur bessern Ausbeute dampft man zweimal mit 25% HCl auf dem Wasserbade ein, nimmt mit verd. HCl auf und filtriert, wäscht zweimal mit wenig Wasser aus und erhält nach dem Trocknen ein weisses Pulver, das bei 305° schmiltzt. Ausbeute ca. 45% der theoretischen Menge.

Aus heissem Wasser kristallisieren langsam farblose, vielfach büschelig aneinandersitzende, kleine Prismen.

Leicht löslich in heissem Wasser und Alkalien; schwer in kaltem Wasser und heissem Alkohol; unlöslich in Säuren, Chloroform, Benzol, Benzin und Aether.

Analyse:

0.1646 gr Subst. gaben 0,2565 gr CO_2 und 0.0549 gr H_2O.
0,1420 gr Subst. gaben 20,2 cm^3 N_2 (11° und 740 mm).

$C_6H_6O_4N_2$	Ber. C 42,35	H 3.53	N 16,47%
	Gef. „ 42,50	„ 3.73	„ 16,43%

4. **Silbersalz der Uracilessigsäure.**

Reine Uracilessigsäure wird mit doppelt normaler NaOH versetzt, bis nur ein kleiner Teil derselben ungelöst bleibt. Von diesem wird das gelöste Salz der Uracilessigsäure abdekantiert und

vorsichtig mit $AgNO_3$ Lösung versetzt. Sogleich fällt das Silbersalz als weisses, vor allem bei Gegenwart von Wasser schwach lichtempfindliches Pulver aus. Zersetzt sich mit vorausgehender Dunkelfärbung etwas über 305°, ohne vorher zu schmelzen.

Analyse:

0,1135 gr Subst. gaben 0,0444 gr. Ag.

$C_6H_5O_4N_2$ Ber. Ag. 38,99%
Gef. „ 39,11%

5. **Ueberführung von Uracilessigsäure in Hydroxybromuracilessigsäure durch Anlagerung von unterbromiger Säure** (Formel XII).

2,5 gr. Uracilessigsäure werden in wenig Wasser suspendiert und 2,35 gr Brom, die berechnete Menge in Wasser gelöst (auf ein Molekül Uracilessigsäure ein Molekül Brom), unter energischem Schütteln zugegeben. Die zuletzt noch bestehende Rotfärbung verschwindet nach einigem Stehen. Als feines, gelbes Pulver fällt die Hydroxybromuracilessigsäure in fast theoretischer Menge aus. Man filtriert und wäscht mit wenig Wasser nach. Nach dem Trocknen im Exsikkator wird ein fein kristallines, gelblichweisses Pulver erhalten, das in heissem Wasser und in Alkalien leicht löslich ist, dagegen unlöslich in Alkohol, Chloroform, Benzol, Benzin, Aether und Säuren.

Die Hallogenbestimmung im Rohr zeigt starken Gasdruck und deutet auf die sekundäre Abspaltung von einem Molekül Wasser.

Analyse:

0,1488 gr Subst. gaben 0,1112 gr. AgBr.

$C_6H_7O_5N_2Br—H_2O$ Ber. Br 32,12%
Gef. „ 31,80%

6. **Darstellung von trans-β Uramidomethylenbernsteinsäurediaethylester aus Harnstoff und trans-β Oxymethylenbernsteinsäurediaethylester** (Formel IX).

30 gr. des bei 125—136° und 12 mm Druck destillierten Teiles werden mit 7.4 gr Harnstoff in 50 cm^3 Alkohol gelöst. die Mischung wird so lange auf dem Wasserbade am Rückflusskühler erwärmt, bis keine Ferrichloridreaktion mehr nachweisbar ist. Ein Teil des Lösungsmittels wird nun abgedampft und über konz. Schwefelsäure im Vakuumexsikkator bis zur völligen Trockne belassen, was mit der Wasserstrahlpumpe ca. drei Tage beansprucht.

Die weisse amorphe Reaktionsmasse wird nun am besten zweimal mit Aether ausgewaschen, nachdem sie vorher fein zerkleinert worden war. Einigemale aus möglichst heiss gesättigter wässe-

riger Lösung umkristallisiert, ergibt sie eine rein weisse Kristallmasse, die aus kleinen Nädelchen besteht. Die Reinigung geht nicht ohne Substanzverlust vor sich, da auch diese Form von der cis-Form begleitet scheint. Sm. 144°.

Ausbeute 65%, berechnet auf die theoretisch angewendete Menge Ester.

Die Kondensation kann ebenso durch direkte Vereinigung der trans-Form VII mit Harnstoff bewirkt werden, dagegen ergibt dieselbe in alkoholischer Lösung ein viel reineres Präparat und bessere Ausbeute.

Durch Alkohol und Wasser abspaltende Mittel aus dieser Substanz einen Ring zu bilden, gelang nicht. Kochen mit Essigsäureanhydrid ergab Acetylharnstoff. Dagegen bindet der Körper sehr leicht die Elemente der unterbromigen Säure und reduziert Permanganat. Er löst sich leicht in heissem Wasser, Alkohol, Chloroform, Benzol; dagegen nur wenig in der Kälte, und ist völlig unlöslich in Benzin, Säuren und Alkalien.

Analyse:

0,1464 gr Subst. gaben 0,2642 gr CO_2 und 0,0820 gr H_2O.
0,2894 gr. Subst. gaben 23,3 cm^3 N_2 (9°, 715 mm).

$C_{10}H_{16}O_5N_2$	Ber. C 49,15	H 6,60	N 11,47%
	Gef. „ 49,22	„ 6,27	„ 11,26%

Fräulein N. Wassilieff hatte die Freundlichkeit, eine Molekulargewichtsbestimmung I vorzunehmen nach der Methode der Siedepunktserhöhung, die für M = 238,9 ergab, statt 244 nach Berechnung.

7. Einwirkung von Alkali auf trans-β Uramidomethylenbernsteinsäurediaethylester und Darstellung des trans-β Uramidomethylenbernsteinsäuremonoaethylesters (Estersäure) Formel XIII.

7,4 gr trans-β Uramidomethylenbernsteinsäurediaethylester werden mit 40%iger KOH-Lösung evtl. unter gelindem Erwärmen bis ca. 30°, gelöst. Es bildet sich hierbei eine dunkelgelbe Lösung. Unter Kühlen mit Eiswasser wird sogleich konz. HCl zugegeben, bis die gelbe Farbe der Lösung verschwindet; dabei darf aber keine Kohlensäurentwicklung auftreten, die von weitgehender Zersetzung mit Alkali herrühren würde, und so der einfache Verlauf der Reaktion unter starker Verminderung der Ausbeute gestört wäre.

Nach einiger Zeit bildet sich die trans-Estersäure als weisse kristalline Fällung; diese wird vom Filtrat getrennt und zweimal aus heisser konz. wässeriger Lösung umkristallisiert, was nicht

[1]) H. Rupe und Natalie Wassilieff, Helv. 11, 713 (1928).

ohne Substanzverlust geht. Ausbeute gleich 3,9 gr oder 60% der theoretisch berechneten Menge in Form farbloser, nadelförmiger Kristalle. Sm. 184—186°.

Die Substanz ist leicht löslich in heissem Wasser und Alkalien, ziemlich in warmem Alkohol, Benzol, Chloroform. Unlöslich in verd. Säure, Benzin und Aether.

Analyse:

0,1481 gr Subst. gaben 0,2431 gr CO_2 und 0,0710 gr H_2O.

$C_8H_{12}O_5N_2$ Ber. C 44,45 H 5,55%
Gef. „ 44,77 „ 5,37%

8. Silbersalz des trans-β Uramidomethylenbernsteinmonoaethylesters.

Man stellt bei Gegenwart von Phenolphthalein aus der freien trans-Estersäure mit reinem Alkali eine neutrale Salzlösung dar, gibt hierzu die berechnete Menge Silbernitrat, und sogleich bildet sich das Silbersalz in Form eines schwach lichtempfindlichen, weissen Pulvers. Das Gemisch wird nun am einfachsten erwärmt und heiss filtriert, da das Silbersalz in heissem Wasser leicht löslich ist. In der Dunkelheit kristallisieren farblose, leicht gekrümmte Nädelchen aus, die strahlig vereinigt sind (Igel-förmig).

Analyse:

0,2212 gr Subst. gaben 0,0737 gr Ag.

$C_8H_{11}O_5N_2Ag$ Ber. Ag 33,43%
Gef. „ 33,35%

9. Darstellung von Hydroxybromuracilessigsäureaethylester durch Anlagerung von unterbromiger Säure an trans-β Uramidomethylenbernsteinsäuremonoaethylester (Formel XIIb.

Zu 3,2 gr trans-b Uramidomethylenbernsteinsäuremonoaethylester (Estersäure) in10 cm³ Wasser, werden unter Schütteln 1,18 gr Brom tropfenweise zugegeben. Unter schwacher Erwärmung findet augenblicklich Anlagerung statt. In fast theorethischer Ausbeute wird ein feines, gelblichweisses Pulver erhalten, das nach dem Trocknen im Exsikkator analysenrein ist.

In heissem Wasser ist die Substanz etwas löslich, dagegen unlöslich in Benzol, Benzin, Aether, Säuren und Alkalien.

Analyse:

0,1120 gr. Subst. gaben 9,1 cm³ N_2 (11°, 740 mm).
0,2250 gr. Subst. gaben 0,1150 gr. AgBr.

$C_8H_{11}O_5N_2Br$ Ber. Br 27,12 N 9,49%
Gef. „ 27,19 „ 9,38%

10. **Darstellung von Uramidoitamalsäurediaethylester durch Anlagerung von Wasserstoff an die Doppelbindung des trans-β Uramidomethylenbernsteinsäurediaethylesters** (Formel XIV).

10 gr Uramidomethylenbernsteinsäurediaethylester, Sm. 144°, werden in 250 cm³ 60%igem Alkohol gelöst, und bei Gegenwart von 30 gr Nickelkatalysator wird unter Schütteln Wasserstoff eingeleitet. Erwärmt man noch schwach von aussen auf ca. 35°, so wird nach 2½ Stunden die berechnete Menge Wasserstoff von 920 cm³, aufgenommen.

Vom Nickel wird abgezogen und man dampft das Filtrat vorsichtig auf dem Wasserbad ein, und lässt über Nacht stehen. Wird die halb kristalline Masse im Exsikkator völlig getrocknet und aus heissem Benol umgelöst, so kristallisieren nach ein bis zwei Tagen grosse, farblose, prismatische Tafeln aus. Lässt man diese Kristalle auf Ton einige Tage im Exsikkator bei Gegenwart von Benzoldampf, so schmelzen sie bei 62°, Ausbeute ca. 95%.

Die Substanz ist äusserst leicht löslich in Wasser und in Alkohol; wenig in kaltem Benzol, fast unlöslich in Aether und Benzin, ihre wässerige Lösung reagiert neutral und reduziert Permanganat nicht mehr.

Analyse:

0,1824 gr. Subst. gaben 0,3270 gr. CO_2 und 0,01205 gr H_2O.

$C_{10}H_{18}O_5N_2$ Ber. C 48,78 H 7,31%
Gef. „ 48,93 „ 7,39%

11. **Verseifung von Uramidoitamalsäurediaethylester und Ueberführung in Dihydrüruracilessigsäure** (Formel XV).

10 gr Uramidoitamalsäurediaethylester werden mehrmals mit soviel einer 25% HCl auf dem Wasserbade eingedampft, dass sich die Substanz jeweils gerade auflöst. Die anfänglich gelblich glasige Masse wird nach und nach unlöslich. Kristallisiert man sie nach dem völligen Abdampfen der Salzsäure einmal aus heissem Wasser um, in welchem sie ziemlich leicht löslich ist, so erhält man äusserst feine Nädelchen, die drusenförmig aneinander sitzen. Sm. 246°

Die Substanz reduziert Permanganat nicht und vereinigt sich nicht mehr mit den Elementen der unterbromigen Säure, sie ist eine einbasische Säure: 0,45 gr verbrauchen bei Gegenwart von Phenolphthalein genau 7,15 cm³ zweifünftel n.KOH, die theoretisch berechnete Menge.

In Alkalien und heissem Wasser ist sie leicht löslich, dagegen unlöslich in kaltem Wasser, in Alkohol, Chloroform, Benzol, Benzin und Aether.

Analyse:

0,1843 gr Subst. gaben 0,2838 gr CO_2 und 0,0774 gr H_2O.
0,1337 gr Subst. gaben 19,3 cm^3 N_2 (12°, 734 mm).

$C_6H_8O_4N_2$ Ber. C 41,86 H 4,65 N 16,27%
Gef. „ 42,00 „ 4,70 „ 16,44%

12. **Darstellung des Silbersalzes der Dihydrüruracilessigsäure** (Formel XV).

Eine kleine Portion Uracilessigsäuredihydrür wird mit soviel einer wässerigen Kalilösung versetzt, bis nur noch ein kleiner Teil ungelöst bleibt. Nun filtriert man und versetzt die so erhaltene, genau neutrale Salzlösung der Dihydrüruracilessigsäure mit Silbernitratlösung.

Sogleich bildet sich das Silbersalz in Form eines weissen Niederschlages. Aus heissem Wasser umkristallisiert, erhält man regelmässig ausgebildete, farblose Kristallplättchen von rhombischer Struktur. Diese sind schwach lichtempfindlich und in heissem Wasser leicht löslich, nur wenig in kaltem.

Ein Methylierungsversuch im Rohr ergab, als während 5 Stunden auf 130° erwärmt wurde bei Gegenwart von Jodmethyl nur eine kleine Menge Methylester der dihydrür-Uracilessigsäure. Der Grossteil war unverändertes Silbersalz der Säure geblieben.

Analyse:

0,2213 gr Subst. gaben 0,0854 gr Ag.

$C_6H_7O_4N_2Ag$ Ber. Ag 38,71%
Gef. „ 38,59%

Zusammenstellung der Resultate.

Neu dargestellt und beschrieben worden sind folgende Verbindungen :

1. Cis- und trans-Form des Oxymethylenbernsteinsäurediaethylesters.
2. Cis-β Uramidomethylenbernsteinsäurediaethylester.
3. Uracilessigsäure.
4. Uracilessigsaures Silber.
5. Hydroxybromuracilessigsäure.
6. Trans-β Uramidomethylenbernsteinsäurediaethylester.
7. Trans-β Uramidomethylenbernsteinsäuremonoaethylester (Estersäure).
8. Trans-β Uramidomethylenbernsteinsäuremonoaethylestersaures Silber.
9. Hydroxybromuracilessigsäureaethylester.
10. Uramidoitamalsäurediaethylester.
11. Dihydrüruracilessigsäure.
12. Dihydrüruracilessigsaures Silber.

Nachwort.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Rupe für die Ratschläge und Anregungen, die mir während der Ausarbeitung meiner Dissertation zuteil geworden sind, meinen besondern Dank aussprechen.

Curriculum vitae.

Am 17. Dezember 1895 wurde ich in Schönenbuch, als Sohn des J. G. Brodmann aus Ettingen und seiner Gattin Susanna geb. Cueni aus Tittingen, geboren.

Mein Vater wirkte als Primarlehrer in Tittingen, Schönenbuch und in Ettingen.

Nach der Primarschule besuchte ich die Bezirksschule in Therwil, die obere Realschule in Basel bis kurz vor der Matura. Hier erlitt mein Studium, durch aktive Teilnahme an der Grenzbesetzung der schweizerischen Armee, einen Unterbruch.

Dann besuchte ich das Vorbereitungsinstitut «Minerva» Basel, erhielt die kantonale Matura in Zürich, und trat im Sommer 1921, nach der Imatrikulierung in die Universität Basel ein.

Ich bestand die beiden Vorexamen, und begann meine Arbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Rupe im Dezember 1925.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Praktika folgender Professoren und Dozenten: H. Rupe, Fr. Fichter, A. L. Bernoulli, A. Hagenbach, H. Veillon, H. Zickendraht, P. Ruggli, F. Zschokke, C. Schmidt, M. Reinhard, H. Preiswerk, Buchner. Allen diesen Herren sei für ihre Bemühungen bestens gedankt.